

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Avaliação de medicamentos inovadores na Europa**

**Mafalda Sofia Mendes Rosa**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Avaliação de medicamentos inovadores na Europa**

**Mafalda Sofia Mendes Rosa**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Professora Doutora Ana Paula Martins**

**2019**



## Resumo

O rápido progresso que tem sido verificado nos últimos anos tem levado as agências reguladoras europeias a ter de reagir a novas exigências científicas, económicas e sociais, levando à alteração do conteúdo e formato da sua comunicação e processos de avaliação, de forma a conseguir dar resposta a uma evolução que pode representar um vasto leque de benefícios terapêuticos para os doentes.

O advento de novas opções de diagnóstico (como a genotipagem e os biomarcadores) e inovação farmacêutica (como os medicamentos *targeted* e os nanomedicamentos) tornou-se o principal impulsionador científico deste desenvolvimento. Já como motores sociais e económicos deste desenvolvimento temos o pré-requisito necessário ao acesso dos doentes à maioria dos medicamentos inovadores – o preço e a comparticipação, avaliados pelos agentes de avaliação de tecnologias de saúde e pagadores.

O envolvimento dos doentes no processo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos tem também vindo a ganhar relevância, com a inclusão de associações de doentes nas várias fases do processo, de forma a alcançar resultados que sejam cada vez mais dirigidos ao contexto real e aos que dos medicamentos usufruem.

A evidência em contexto real (*real-world evidence*) tem-se igualmente posicionado como uma das novas fontes de informação para os decisores, fornecendo dados que incluem o reporte do uso dos medicamentos na prática clínica diária e o acompanhamento dos resultados em saúde produzidos pelos mesmos, contribuindo para a tomada de decisões mais informadas, inteligentes e sustentáveis para os sistemas de saúde.

**Palavras-chave:** Medicamentos inovadores; Avaliação de medicamentos; Inovação farmacêutica

# Abstract

The rapid progress that is being observed in the last few years has led European regulatory agencies to respond to new scientific, economic and social demands, leading to the change of content and format of their communication and evaluation processes, in order to keep up with an evolution that can represent innumerable therapeutic benefits to patients.

The arrival of new diagnosis options (such as genotyping and biomarkers) and pharmaceutical innovation (such as targeted medicines and nanomedicines) has become the main scientific booster of this development. The social and economic boosters of this development are the necessary pre-requisite of patients' access to most innovative medicines – the price and reimbursement, evaluated by the health technology assessors and payers.

The involvement of patients in the research and development process of new medicines has also gained relevance, with the inclusion of patient associations in the various stages of the process, in order to attain results that are more and more directed to the real world context and to those that benefit from said medicines.

Real-world evidence is also becoming one of the new main sources of information for deciders, supplying data that include the report of the use of medicines in daily clinical practice, as well as the monitoring of the health outcomes they produce, contributing to a better informed and sustainable decision making in health systems.

**Keywords:** Innovative medicines; Medicines evaluation; Pharmaceutical innovation, Health Technology assesement.

# Agradecimentos

É com muita satisfação que, finalizada uma fase particularmente importante da minha vida, expresso o meu mais profundo agradecimento a todos aqueles que me apoiaram nesta jornada e contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Paula Martins, por ter aceite acompanhar e guiar-me neste trabalho, pela sua paciência, experiência e incentivo.

Ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., por me ter proporcionado a oportunidade de um estágio, que certamente muito contribuiu para a escolha e exploração deste tema.

Aos meus pais, por serem a minha referência, por tudo o que me deram e dão, e por saber que vão sempre acompanhar-me em tudo o que a vida me trazer.

Por último, aos meus amigos, que nesta caminhada foram verdadeiros companheiros em tudo.

A todos, a minha sincera gratidão.

# Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AP – Adaptive Pathways

CE – Comissão Europeia

CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use

EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA – European Medicines Agency (Agência Europeia do Medicamento)

ETP - European Technology Platform

EUnetHTA - European Network for Health Technology Assessment

EUPATI - European Patients' Academy on Therapeutic Innovation

FDA – US Food and Drug Administration

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HTA – Health Technology Assessment

I&D – Investigação e Desenvolvimento

IMI - Innovative Medicines Initiative

PARADIGM - Patients Active in Research And Dialogues for an Improved Generation of Medicines

PGR – Plano de Gestão de Risco

PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRIME – Priority Medicines Scheme

PSA – Parallel Scientific Advice

R&D – Research and Development

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

RWD – Real World Data

RWE – Real World Evidence

UE – União Europeia



## Índice:

1	A avaliação de medicamentos inovadores na Europa.....	9
1.1	O procedimento centralizado .....	10
1.2	<i>Adaptive pathways</i> no desenvolvimento de medicamentos inovadores na Europa 11	
1.3	Novas abordagens para a aprovação de medicamentos inovadores.....	12
1.3.1	Aconselhamento científico ( <i>Scientific advice</i> ).....	13
1.3.2	Priority Medicine Scheme (PRIME).....	14
1.3.3	Autorização condicional .....	14
1.3.4	Autorização sob circunstâncias excepcionais .....	15
1.3.4.1	<i>Case Study</i> – Evoltra (Clofarabina) .....	15
1.3.5	Avaliação acelerada ( <i>Accelerated assessment</i> ).....	16
1.4	EMA Regulatory Science to 2025 – Strategic reflection.....	17
1.5	O conceito de inovação nos medicamentos .....	17
1.6	Gestão de risco em medicamentos inovadores .....	18
1.7	Innovative Medicines Initiative (IMI) .....	21
1.7.1	A comunidade IMI.....	22
1.7.2	PARADIGM - <i>Patients Active in Research And Dialogues for an Improved Generation of Medicines</i> : um projeto pioneiro para o envolvimento dos doentes 23	
1.8	O envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos.....	24
1.8.1	EUPATI - <i>European Patients' Academy on Therapeutic Innovation</i> .24	
1.8.1.1	EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D .....	25
1.8.1.2	EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for patient involvement in ethical review of clinical trials .....	27
1.8.1.3	EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for patient involvement in Regulatory Processes 28	
1.8.1.4	EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment .....	29
1.9	<i>Real-World Evidence</i> e Ensaios Clínicos.....	31
1.9.1	<i>Case Study</i> 1 – Extensão de indicação do Eculizumab.....	33
1.9.2	<i>Case Study</i> 2 – Reembolso condicional da Elosulfase Alfa .....	35
2	Comentários finais .....	37
	Referências Bibliográficas .....	39

## Índice de Figuras:

Figura 1 - O sistema de farmacovigilância europeu: papéis e responsabilidades (33)	20
Figura 2: Processo de candidatura ao financiamento do IMI (adaptado de <a href="https://www.imi.europa.eu/">https://www.imi.europa.eu/</a> ) .....	22
Figura 3 - A comunidade do IMI (44) .....	23

Figura 4 - O envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos (49).....	26
Figura 5 - O envolvimento dos doentes na revisão ética de ensaios clínicos (51).....	28
Figura 6 - Algumas atividades sugeridas pelo EUPATI para envolvimento dos doentes nos processos de avaliação de tecnologias de saúde (49).....	30
Figura 7 - Espectro de ação do uso de <i>real-world evidence</i> (56) .....	32

### **Índice de Tabelas:**

Tabela 1: Os quatro pilares do envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica (49) .....	25
--	----

# 1 A avaliação de medicamentos inovadores na Europa

Desde a sua criação que a União Europeia, principalmente por meio da sua agência especializada, a Agência Europeia do Medicamento (EMA), tem vindo a trabalhar na melhoria e uniformização dos processos de avaliação e autorização de medicamentos. A rede de avaliação de medicamentos europeia compreende, para além da própria EMA, os Estados Membros da EU e a Comissão Europeia, servindo assim uma população de mais de 500 milhões de pessoas, com o objetivo de promover e proteger a saúde das mesmas através da regulamentação de medicamentos (garantindo a sua segurança, eficácia e qualidade), assim como a difusão de informação necessária para permitir uma escolha informada no que concerne o seu tratamento, assim como assegurar a correta utilização dos mesmos por todos (1). Esta rede engloba ainda uma *pool* de especialistas que fornecem conhecimento científico de alta qualidade, promovendo assim a troca de ideias, saber e boas práticas, com o objetivo final de cumprir com os mais exigentes parâmetros de qualidade na avaliação de medicamentos (2).

As autorizações de introdução no mercado para medicamentos inovadores estão intimamente ligadas a um processo complexo envolvendo várias decisões fundamentais. Os objetivos e critérios dos diferentes *stakeholders* neste processo variam e podem resultar não apenas em requisitos diferentes mas até mutuamente exclusivos (3).

O conceito de licenciamento adaptado e o esquema de medicamentos prioritários criados pela EMA fomentam a autorização precoce de medicamentos inovadores. A avaliação da tecnologia de saúde parte da avaliação do agente regulador, à qual se juntam requisitos adicionais e uma componente económica (3).

## 1.1 O procedimento centralizado

De acordo com a legislação europeia, todos os medicamentos, de forma a obterem uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), obrigatória para ser permitida a sua comercialização e uso, devem passar por um processo de avaliação (4). Existem quatro procedimentos para obter uma AIM: Nacional (a AIM apenas é válida no país onde é submetido o pedido); Descentralizado e Reconhecimento Mútuo (a AIM é avaliada em simultâneo pelos vários países onde foi submetido o pedido, e é válida nos mesmos) e o procedimento Centralizado (o pedido é submetido diretamente à EMA e a AIM concedida é válida em todos os países da UE, assim como na Noruega, Islândia e Liechtenstein) (5).

O procedimento Centralizado foi criado pela EMA em 1995 (6) e neste a EMA é responsável pela avaliação científica do pedido submetido. Após o pedido ser validado, a avaliação demora 210 dias, findos os quais o Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) elabora uma opinião relativamente ao produto, e o seu parecer quanto à sua possível aprovação. Esta opinião é então passada à CE, que tem de tomar a decisão final até 67 dias após a receção da mesma (7).

Alguns medicamentos têm de ser obrigatoriamente aprovados através deste procedimento, tais como os derivados da biotecnologia, terapias avançadas, medicamentos órfãos para o tratamento de doenças raras e ainda os que contenham novas substâncias ativas para o tratamento do HIV, cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, doenças autoimunes e outras disfunções imunológicas e doenças virais. Podem ainda ser aprovados por via do procedimento Centralizado, ainda que de forma opcional, medicamentos com novas substâncias ativas (para qualquer indicação terapêutica), que constituam uma inovação terapêutica, científica ou tecnológica, que tenham algum interesse particular para os doentes na UE, genéricos de medicamentos já aprovados por este procedimento e ainda alguns medicamentos para uso pediátrico (8). Caso o requerente queira saber se o seu produto é elegível para avaliação por este procedimento, pode submeter à EMA um “*eligibility request*”, acompanhado por uma justificação em como o mesmo se insere numa das categorias citadas acima (7).

Findo o procedimento e autorizado o medicamento, este fica dotado de uma AIM válida em todos os países da UE, Noruega, Liechtenstein e Islândia, um nome inventado único e ainda um *Product Information* comum (8).

## **1.2 *Adaptive pathways* no desenvolvimento de medicamentos inovadores na Europa**

Em 2012 a EMA introduziu, inicialmente sob a designação de *Adaptive licensing*, e posteriormente em 2014 com o nome agora em vigor, as *Adaptive Pathways* (AP), uma ferramenta inovadora nos sistemas de saúde que permite um diálogo precoce entre múltiplos *stakeholders* relativamente a medicamentos inovadores em áreas com uma necessidade médica não preenchida. O principal aspeto inovador das AP reside no envolvimento numa fase muito inicial de várias entidades: a academia, a indústria farmacêutica, os avaliadores de tecnologias de saúde e os representantes dos doentes, que acrescentam a sua experiência real com a doença e as suas expectativas sobre o tratamento (9). As AP baseiam-se em três princípios: o desenvolvimento iterativo, a obtenção de evidência que complementa os dados de ensaios clínicos através do uso em contexto real e o envolvimento precoce de doentes, pagadores e agentes avaliadores de tecnologias de saúde nas discussões de desenvolvimento de um determinado medicamento (10).

Apesar de não representarem uma forma de aprovação de medicamentos, as AP são uma oportunidade para a existência de discussões úteis e relevantes em fases embrionárias de desenvolvimento dos medicamentos (9). As AP assumem-se assim como uma nova forma de adquirir dados clínicos, por forma a desenhar programas de desenvolvimento eficientes, usando todas as fontes de dados, permitindo uma transição harmoniosa na tomada de decisão; isto inclui melhores formas de obtenção de dados, comparativamente aos tradicionais ensaios de controlo randomizados, utilizando o já bem estabelecido enquadramento regulamentar europeu e sem alterar os padrões para a avaliação de benefícios e riscos (11).

### 1.3 Novas abordagens para a aprovação de medicamentos inovadores

A EMA tem como uma das suas principais missões a coordenação entre as diferentes agências nacionais do medicamento, facilitando o diálogo e promovendo uma troca de informação extensiva, de forma a fortalecer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no seu todo. Um dos principais desafios a esta missão é o de equilibrar a necessidade dos doentes de ter acesso rápido a medicamentos promissores, sem comprometer a sua segurança (9).

Até agora, o conceito de desenvolvimento de novos medicamentos era orientado por um processo bem definido e rígido, que requeria normalmente mais de dez anos para a investigação, desenvolvimento e aprovação, com custos que rondavam mil milhões de dólares, e em que apenas 1% dos medicamentos chegavam efetivamente ao mercado (12). Em muitos casos, doentes sem tratamentos disponíveis não têm décadas para esperar pela aprovação de um novo medicamento, pelo que tem sido promovida uma transição da abordagem tradicional, que envolve uma aprovação para grandes grupos de doentes e estudos intensivos, para uma abordagem adaptada, caracterizada pelo desenvolvimento de contextos inovadores para ensaios clínicos, que potencialmente compreendem um maior envolvimento de múltiplos *stakeholders* no processo ativo de tomada de decisões (13).

Ao longo dos últimos anos, a EMA tem desenvolvido vários processos e ferramentas que facilitem o acesso mais precoce a novos medicamentos promissores, especialmente em áreas de necessidade médica não preenchida e para doenças órfãs. Estas ferramentas incluem aconselhamento científico e assistência nos protocolos de I&D, o programa *Priority Medicine* (PRIME), autorizações condicionais e aprovações sob circunstâncias excecionais, registos de doentes, avaliação acelerada, reuniões pré-submissão, medidas pós-autorização, aconselhamento científico paralelo EMA/Avaliador de tecnologias de saúde e uso compassivo (11).

### 1.3.1 Aconselhamento científico (*Scientific advice*)

O aconselhamento científico é uma ferramenta fornecida pela EMA, com o objetivo de auxiliar as empresas a criar estudos o mais apropriados possível no contexto do desenvolvimento de um medicamento. Esta ferramenta tem sido de extrema utilidade para a existência de medicamentos de alta qualidade, efetivos e seguros que beneficiem os doentes. Este serviço pode ser requisitado pelas empresas em qualquer fase do desenvolvimento de um medicamento elegível para aprovação pela via do procedimento centralizado; após este aconselhamento há uma maior probabilidade de um resultado positivo na avaliação do medicamento, pois este assegura a condução de testes e estudos apropriados, baseados nas indicações de um grupo multidisciplinar de peritos (14).

Esta assistência assume-se como uma forma particular de aconselhamento científico, desenhada especificamente para medicamentos órfãos para doenças raras. Este procedimento inclui outras respostas relacionadas com vários critérios para a autorização de um medicamento órfão, que incluem a avaliação do benefício significativo, semelhança e superioridade clínica (14).

A EMA oferece ainda às empresas a possibilidade de obter aconselhamento em paralelo com a EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment), com o objetivo de obter *feedback* relativamente à autorização de introdução no mercado e à participação do novo medicamento, facilitando o acesso do doente ao mesmo, beneficiando assim a saúde pública (15).

Foi ainda desenvolvido um programa de aconselhamento científico paralelo (PSA) entre a EMA e a FDA (US Food and Drug Administration), com o propósito de sistematizar os procedimentos dos assessores da EMA e os auditores da FDA, com a troca simultânea de informação com o patrocinador ou acerca de questões científicas durante a fase de desenvolvimento de novos medicamentos. O PSA permite um aumento nas interações entre as duas agências, levando a uma melhor compreensão das decisões na origem de escolhas regulamentares, precavendo ações redundantes e harmonizando os procedimentos e regras das duas agências para introdução de medicamentos no mercado, evitando ao máximo disputas ou posições diferentes no processo de avaliação de medicamentos (16).

### **1.3.2 Priority Medicine Scheme (PRIME)**

O PRIME é um programa que permite a medicamentos com carácter extremamente inovador e que atuem em doenças graves com necessidade médica não preenchida um suporte para um desenvolvimento mais célere. O programa é de adesão voluntária, e para os medicamentos candidatos que sejam elegíveis para o mesmo, a EMA providencia aconselhamento científico, o envolvimento de múltiplos *stakeholders* e organismos de avaliação de tecnologias de saúde, de forma a acelerar a avaliação e a obtenção da autorização de introdução no mercado (17).

Um dos elementos mais relevantes acerca deste programa prende-se com o facto de ser principalmente orientado para as necessidades dos doentes, permitindo oferecer opções em doenças sem tratamentos disponíveis ou novas opções terapêuticas superiores a tratamentos existentes que sejam insuficientes, sem comprometer a segurança do doente e mantendo um nível elevado na exigência da avaliação do novo medicamento. O PRIME é também uma oportunidade para as empresas que desenvolvem estes medicamentos otimizar e acelerarem os seus planos de desenvolvimento, facilitando a recolha de dados confiáveis e permitindo um acesso rápido dos doentes à nova terapêutica (3).

Pode ainda ser estabelecido um paralelismo entre o PRIME e as AP, na medida em que ambos promovem um diálogo inicial, que assegura aos doentes a sua participação em ensaios pragmáticos, desenhados de forma a obter o conhecimento necessário para uma candidatura que otimiza o uso de recursos por vezes limitados (18).

### **1.3.3 Autorização condicional**

Em alguns casos, é concedida pela EMA uma autorização condicional de comercialização, que constitui também uma ferramenta de acesso precoce, utilizada em casos em que a empresa pretende desenvolver um medicamento que responda a uma necessidade médica não preenchida sem possuir todos os dados científicos que normalmente são requeridos para obter uma autorização de introdução no mercado, em situações nas quais é demonstrado que a necessidade imediata do medicamento ultrapassa o risco originado pela ausência de todas as provas científicas requisitadas (18). Apenas são elegíveis para uma autorização condicional medicamentos que tenham



como propósito tratar, prevenir ou diagnosticar doenças gravemente debilitantes ou que sejam potencialmente fatais, incluindo medicamentos órfãos onde, muitas vezes, devido à falta de uma quantidade adequada de doentes, não é possível conduzir ensaios clínicos com grande robustez e dimensão de amostra. Em casos excepcionais e situações de emergência, podem ser aceites dados farmacêuticos e não clínicos menos completos (19).

As autorizações condicionais apenas podem ser concedidas em casos que o CHMP considere que as exigências relativas ao rácio de risco-benefício podem vir a ser cumpridas. No fundo, a autorização condicional está associada à capacidade de o requerente fornecer dados completos no futuro, à existência de uma necessidade médica não preenchida, ou quando o benefício para a saúde pública supera o risco associado à incerteza da inexistência de dados completos. O requerente terá então de cumprir um conjunto de obrigações específicas, tais como a condução de novos estudos e/ou atividades adicionais tendo em vista a obtenção de novos dados que confirmem um rácio de benefício-risco positivo (8).

Estas autorizações são válidas por um ano e podem ser renovadas anualmente. Nos últimos dez anos, foram concedidas pela EMA mais de trinta autorizações condicionais de comercialização, sendo que até agora nenhuma delas teve de ser revogada ou suspensa; estes dados demonstram assim que esta ferramenta contribui para uma maior celeridade de acesso pelos doentes a medicamentos inovadores (19).

#### **1.3.4 Autorização sob circunstâncias excepcionais**

Diferindo da autorização condicional, a autorização sob circunstâncias excepcionais pode ser requisitada apenas quando é impossível obter dados compreensivos, mesmo depois da concessão da autorização (18). Devido à natureza particular deste procedimento, é claro que o foco do mesmo se prende com medicamentos em que é impossível o requerente fornecer dados suficientes de segurança e eficácia sob condições normais de uso, em doenças raras ou ainda em situações nas quais a coleção de dados completos não é ética ou é impossível (20).

##### **1.3.4.1 Case Study – Evoltra (Clofarabina)**

A clofarabina foi aprovada pela EMA em 2006, sob circunstâncias excepcionais, com indicação para o tratamento de doentes pediátricos com Leucemia Linfoblástica

Aguda (LLA) recidiva ou refratária (21). A demonstração de eficácia foi efetuada com um estudo de fase II (CLO-212) em que, devido ao número limitado de doentes em segunda recidiva, não foi conduzido um programa de desenvolvimento clínico extensivo. A relação benefício-risco foi baseada nos resultados do estudo de fase II, sendo que as incertezas em relação à segurança do medicamento foram consideradas aceitáveis tendo em conta o tamanho reduzido da população de doentes, sendo consideradas necessárias atividades adicionais de farmacovigilância (22). Adicionalmente, foram impostas à empresa detentora do medicamento medidas adicionais de minimização de risco, nomeadamente a conceção de um *user's information package* e a criação e promoção de um sistema de reporte de reações adversas voluntário (23). Mais tarde, foram também adicionadas exigências de fornecimento de dados farmacocinéticos que suportassem a recomendação de ajuste de doses em doentes com insuficiências renais moderadas. Na monitorização de RAMs, deve ainda ser dado especial enfoque à monitorização de doenças veno-oclusivas após transplante de células estaminais hematopoiéticas (24).

### **1.3.5 Avaliação acelerada (*Accelerated assessment*)**

Outra das ferramentas que permite a redução da janela temporal necessária à revisão de uma candidatura a uma autorização de introdução no mercado é a avaliação acelerada. Uma candidatura pode ser elegível para uma avaliação acelerada se o CHMP decidir que o produto é um medicamento inovador, que se enquadra numa área de interesse específico para a saúde pública ou ainda se constitui uma inovação terapêutica significativa (18).

Habitualmente, o procedimento centralizado pode levar até duzentos e dez dias, excluindo os períodos de *clock-stop*, nos quais o requerente tem de fornecer nova informação. O CHMP pode reduzir a janela temporal do procedimento para cento e cinquenta dias, se requisitado, e se existirem motivos suficientes para uma avaliação acelerada ser a abordagem apropriada. Quando aplicável, pode fazer-se a marcação de uma reunião pré-submissão com a EMA, de forma a discutir a proposta com o CHMP e outros comités responsáveis. Este procedimento é igualmente adequado para os medicamentos que tenham sido elegíveis para o PRIME (25).

## 1.4 EMA Regulatory Science to 2025 – Strategic reflection

O ritmo da inovação nos últimos anos tem-se revelado para os reguladores o maior motor para o desenvolvimento de soluções que permitam suportar e avaliar o desenvolvimento de novos e mais complexos medicamentos, de forma a garantir o acesso dos doentes a mais e melhores soluções em saúde (1).

Foi com este objetivo em vista que a EMA publicou este ano o documento “*EMA Regulatory Science to 2025 – Strategic reflection*”, que visa, em cooperação com os Estados Membros e a Comissão Europeia, esboçar orientações estratégicas para o futuro regulamentar dos medicamentos. Os principais objetivos estabelecidos pela EMA neste documento, para os medicamentos de uso humano, englobam a integração da ciência e tecnologia no desenvolvimento de medicamentos; a geração de evidência colaborativa, melhorando assim a qualidade científica das avaliações; a promoção do acesso aos medicamentos mais focado no doente, em colaboração com os sistemas de saúde; dar resposta a ameaças emergentes em saúde; incorporar e pesar a inovação e desenvolvimento na ciência regulatória (1).

## 1.5 O conceito de inovação nos medicamentos

O conceito de inovação farmacêutica tem sido muito debatido, visto não se ter ainda obtido uma definição concreta do que é uma verdadeira inovação farmacêutica, o que acaba por resultar em confusão acerca de que tipo de novos produtos devem ser desenvolvidos, protegidos e encorajados através de políticas de saúde e prática clínica (26). Ao definir o conceito de inovação farmacêutica poderá ser mais fácil para decisores e *stakeholders* avaliarem, adotarem e priorizarem produtos verdadeiramente valiosos e inovadores (27).

Os produtos farmacêuticos não possuem por si só valor intrínseco para os doentes ou para a sociedade; ao invés, o seu valor reside essencialmente nos resultados em saúde que têm capacidade de produzir (28). Apesar dos conceitos de novidade e inovação estarem frequentemente associados, a definição de valor de um produto

farmacêutico baseado nos resultados produzidos implica que uma novidade só por si não constitui uma inovação farmacêutica (27). O facto de um produto farmacêutico se caracterizar por uma nova estrutura química ou mecanismo de ação não implica necessariamente que origine melhores resultados em saúde (29); o produto tem também de apresentar efetividade adicional. Mesmo que o produto reúna o fator novidade e efetividade terapêutica, não é suficiente para ser considerado uma inovação farmacêutica (30).

A inovação farmacêutica permite providenciar melhorias na saúde dos doentes que eram inatingíveis anteriormente; é esse fator único que define um produto farmacêutico inovador – a sua capacidade dar resposta a necessidades médicas não preenchidas; quanto maior for a gravidade da necessidade médica não preenchida, maior o grau de inovação farmacêutica (27).

## **1.6 Gestão de risco em medicamentos inovadores**

A farmacovigilância é uma atividade científica que se caracteriza por desenvolver atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos, fornecendo informação fidedigna para a avaliação do seu perfil de risco-benefício (31). Ao mesmo tempo que dos medicamentos advêm grandes benefícios para a sociedade, as reações adversas a medicamentos (RAMs) representam uma causa significativa de doença e mortalidade. Em 2008 foi estimado que as RAMs causaram 5% dos internamentos em hospitais e cerca de 197 mil mortes por ano na UE, resultando num custo de 79 mil milhões de euros para a sociedade (32), reforçando assim a importância das atividades de farmacovigilância para os sistemas de saúde em particular, e para a sociedade em geral.

O sistema de farmacovigilância europeu assenta basilarmente no PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), um comité da EMA, responsável por avaliar todos os aspetos relacionados com a gestão de risco de medicamentos, assegurando assim que os mesmos, quando aprovados, são usados de forma a maximizar os seus benefícios e minimizar os riscos associados (33). Este comité é constituído por peritos nomeados pelos estados-membros da UE, peritos independentes apontados pela CE, assim como representantes de profissionais de saúde e doentes (34).

Os principais objetivos do sistema são a promoção e proteção da saúde pública, através de uma abordagem proativa, proporcional ao risco e centrada no doente, aliada a altos níveis de transparência e integração na sociedade civil. Hoje em dia já se pode verificar que as atividades de farmacovigilância se encontram totalmente integradas no ciclo de vida do medicamento, com o planeamento das atividades relacionadas a ser iniciado antes de o medicamento ser autorizado, sendo que as empresas são encorajadas a iniciar este planeamento muito cedo no processo de desenvolvimento de medicamentos inovadores (35).

Os medicamentos são aprovados com base no seu perfil benefício-risco ser positivo para a população-alvo e para a indicação proposta; no entanto, nem todos os riscos se encontram identificados na altura da autorização inicial, e alguns só serão mesmo detetados e caracterizados na fase pós-autorização (36). Durante o planeamento das atividades de farmacovigilância associadas a um novo medicamento, as empresas são obrigadas por lei a submeter um plano de gestão de risco (PGR) para o mesmo que, no caso de medicamentos inovadores aprovados por via do procedimento centralizado, é avaliado pelo PRAC. Este deve ser atualizado ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, quer seja a pedido da autoridade reguladora, quando o sistema de gestão de risco é modificado, ou quando é atingido qualquer marco relevante relacionado com a farmacovigilância. O seu objetivo principal consiste na redução de incertezas relacionadas com o perfil de segurança do medicamento e no planeamento e implementação de atividades de gestão de risco adequadas, fornecendo informação relacionada com perfil de segurança e os riscos que merecem caracterização mais detalhada (*'safety specification'*), assim como o planeamento de estudos ou outras atividades que permitam expandir o conhecimento acerca da segurança e eficácia do medicamento (*'pharmacovigilance plan'*) e medidas de minimização de riscos (37).

De forma a aumentar a transparência e encorajar o reporte de RAMs, alguns medicamentos são incluídos na *list of medicines under additional monitoring*, publicada pela EMA na sua página e revista mensalmente pelo PRAC, sendo monitorizados de forma mais atenta. O principal objetivo desta lista prende-se com a promoção da recolha de informação adicional o mais cedo possível em medicamentos com preocupações de segurança emergentes ou nos quais o perfil de segurança possa carecer de caracterização mais detalhada (38).



**Figura 1 - O sistema de farmacovigilância europeu: papéis e responsabilidades (33)**

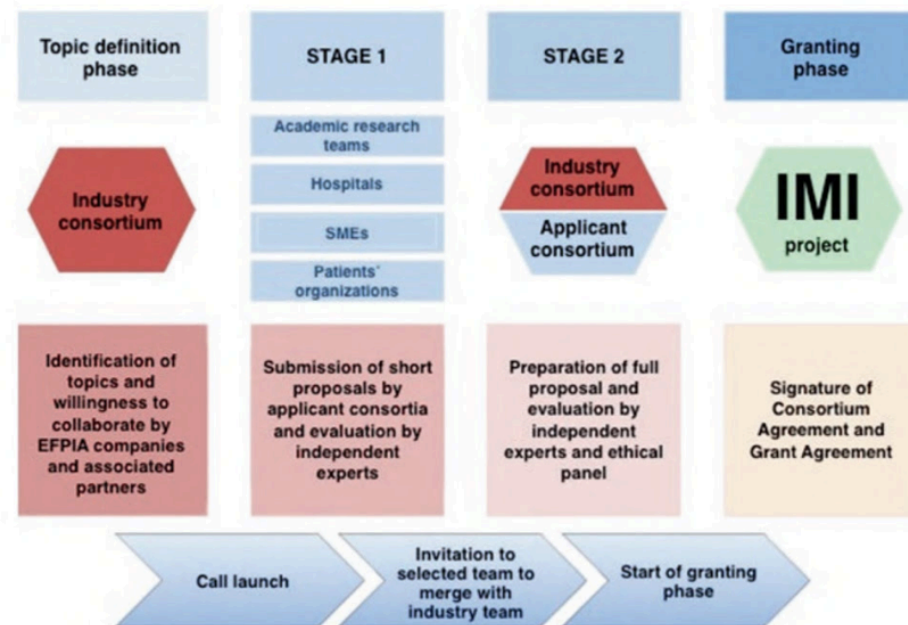
## 1.7 Innovative Medicines Initiative (IMI)

A Innovative Medicines Initiative surgiu no âmbito da *European Technology Platform (ETP) on Innovative Medicines*, patrocinada pela Comissão Europeia e o seu *Sixth Framework Programme for Research (FP6)*. A ETP reuniu com este objetivo um conjunto de *stakeholders*, liderado pela Indústria Farmacêutica. Este projeto decorreu inicialmente entre 2005 e 2009, e lançou as fundações para a IMI, ao desenvolver uma Agenda Estratégica de Investigação para impulsionar o desenvolvimento de fármacos na Europa, demonstrando provas de efetividade, numa abordagem colaborativa em duas áreas chave: a doença de Alzheimer e a segurança dos medicamentos (39).

Em 2007, a Comissão Europeia lançou uma proposta para a criação de uma Parceria Público-Privada (PPP) entre a Comunidade Europeia, representada pela CE, e a *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*. (39) Esta proposta apresentou-se na altura ao abrigo do agora Artigo 187 do Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia, onde se lê “A União pode criar empresas comuns ou quaisquer outras estruturas necessárias à boa execução dos programas de investigação, de desenvolvimento tecnológico e de demonstração da União.” (40). Após discussão no Parlamento Europeu, e entre os Estados Membros, a legislação criadora do IMI foi aprovada em Dezembro de 2007 (41). Este programa foi designado de IMI1, decorrendo entre 2008 e 2013, com um orçamento de 2 mil milhões de euros, o que fez do mesmo a maior PPP de ciências biológicas do mundo, com mais de quarenta programas de investigação lançados, em várias áreas desde oncologia a células estaminais. A segunda fase do programa IMI, designado IMI2, foi estabelecida em 2014 como uma iniciativa a 6 anos e um orçamento de 3.3 mil milhões de euros, (42) dos quais 1.638 mil milhões de euros provieram do programa da EU para investigação e inovação, *Health, Demographic Change and Wellbeing Societal Challenge of Horizon 2020*; 1.425 mil milhões de euros das empresas integrantes da EFPIA e 213 milhões de euros de outras empresas ligadas às ciências biológicas ou organizações que tenham decidido contribuir para o IMI2 (43).

Ao contrário de outras PPP na área das ciências da vida lançadas nos anos 2000, o IMI destaca-se por ser essencialmente originado no seio da indústria farmacêutica, que define os projetos de forma colaborativa, que são iniciados aquando atingido acordo entre diferentes empresas acerca de uma linha de investigação a seguir. O consórcio é

então formado pelas empresas e parceiros académicos adequados, altura em que recebe o financiamento do IMI e pode iniciar as suas operações (42).



**Figura 2: Processo de candidatura ao financiamento do IMI (adaptado de <https://www.imi.europa.eu/>)**

### 1.7.1 A comunidade IMI

No final de 2016, a comunidade IMI já havia reunido mais de 11.500 cientistas e especialistas, com 84 projetos a decorrer (dos quais 59 são provenientes do IMI1 e 25 do IMI2), sendo que contava ainda com mais entidades de várias naturezas, (44) como ilustrado na Figura 3 abaixo:





**Figura 3 - A comunidade do IMI (44)**

### **1.7.2 PARADIGM - *Patients Active in Research And Dialogues for an Improved Generation of Medicines*: um projeto pioneiro para o envolvimento dos doentes**

Nos últimos anos tem-se verificado uma crescente preocupação com o envolvimento dos doentes no processo de desenvolvimento de medicamentos. No entanto, muitos dos *stakeholders* se têm interrogado acerca de qual a melhor forma de o fazer – quem envolver, como e quando. Neste seguimento, surgiu o projeto PARADIGM, no âmbito do programa IMI2, que ambiciona fornecer uma estrutura para um envolvimento organizado, eficiente, significativo e ético dos doentes, enquanto demonstra o retorno deste envolvimento aos restantes *stakeholders*. Também com base em iniciativas já existentes, o consórcio desenvolve um conjunto alargado de ferramentas e procedimentos que têm como objetivo suportar a integração das perspetivas dos doentes no desenvolvimento de medicamentos e aumentar a confiança entre os diferentes *stakeholders* envolvidos (45).

O projeto foca-se em três pontos de decisão no processo de desenvolvimento de medicamentos: investigação e definição de prioridades; desenho de ensaios clínicos; diálogos antecipados com as entidades reguladoras e organismos de avaliação de tecnologias de saúde (HTA). Finalmente, é esperado que o projeto contribua para a materialização do envolvimento das pessoas que vivem com a doença, enquanto prática

comum, contribuindo para a melhoria do processo de investigação e de obtenção de resultados que estejam mais bem direcionados para as necessidades dos doentes. O projeto irá assim integrar as necessidades, perspetivas e expetativas de todos os intervenientes envolvidos (incluindo populações vulneráveis), enquanto produz um conjunto de métricas de quantificação do impacto do envolvimento dos doentes (46).

## **1.8 O envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos**

O principal propósito dos medicamentos é e deverá ser sempre a melhoria das condições de vida dos doentes a quem são destinados (47). Consequentemente, têm sido amplamente reconhecidos por todos os *stakeholders* envolvidos na saúde os benefícios do envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos (48): melhor desenvolvimento e avaliação de novos medicamentos efetivos, baseado na identificação e compreensão colaborativa de necessidades não cumpridas, prioridades de investigação, otimização do desenho de novos ensaios clínicos, avaliação de resultados e desenvolvimento de *endpoints*. Este envolvimento resulta no desenvolvimento de maior transparência, confiança e respeito entre as várias partes envolvidas (45). Apesar de se ter vindo a verificar um aumento no número e âmbito de iniciativas de intervenção dos doentes, ainda não existe uma estrutura orientadora aceite para um envolvimento sistemático dos mesmos, nomeadamente na investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica, na revisão regulamentar ou em decisões de acesso ao mercado. Pode então ser concluído que o envolvimento dos doentes é produtivo em alguns âmbitos específicos, mas pode ainda ser inconsistente e incompleto numa perspetiva mais ampla (45).

### **1.8.1 EUPATI - *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation***

O EUPATI - *European Patients' Academy on Therapeutic Innovation* surgiu no âmbito do programa IMI, sob a forma de um programa parceria público-privada do EPF – *European Patients' Forum*. No seguimento da necessidade de criação de medidas e passos concretos para um maior envolvimento dos doentes, o EUPATI desenvolveu

quatro documentos de orientação, que incorporam os resultados de consulta interna e externa, nos quais está incluído o envolvimento dos doentes em diversos âmbitos: investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica; comissões de ética; autoridades regulamentares; avaliação de tecnologias de saúde. Cada um destes documentos de orientação apresenta sugestões para os pontos onde o envolvimento dos doentes pode ser adotado ou reforçado (47).

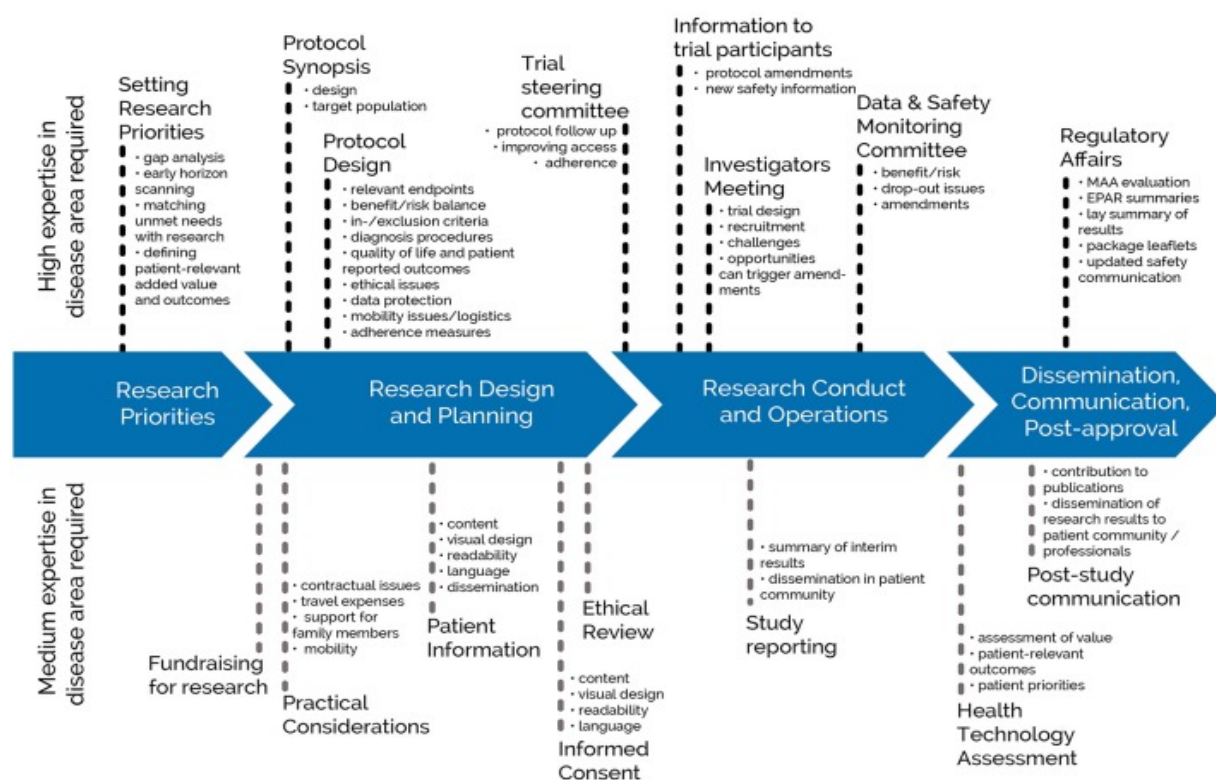
#### **1.8.1.1 EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D**

Neste documento de orientação é contemplada a intervenção dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica, através da adoção de práticas sugeridas, assentes em quatro pontos principais (49):

**Tabela 1: Os quatro pilares do envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica (49)**

<b>Relevância</b>	Os doentes são possuidores de conhecimento, perspetivas e experiências que são únicas e contribuem para a geração de evidência essencial para a investigação e desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica.
<b>Justiça</b>	Os doentes têm o mesmo direito de contribuir para a investigação e desenvolvimento de medicamentos como os restantes <i>stakeholders</i> e de ter acesso a conhecimento e experiência que permitam um envolvimento efetivo.
<b>Equidade</b>	O envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento contribui para a equidade através da procura de compreensão das diversas necessidades dos doentes com problemas de saúde particulares, equilibrados com os requisitos da indústria.
<b>Criação de capacidades</b>	Os processos de envolvimento dos doentes abordam barreiras ao mesmo e almejam a criação da capacidade de colaboração entre doentes e organizações ligadas à investigação.

Este documento de orientação foca-se então na interação dos doentes com a indústria farmacêutica, nos vários pontos do ciclo de investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, incluindo tanto atividades de pré como de pós-autorização. Neste âmbito, o “doente” é entendido como um indivíduo, um cuidador ou uma associação de doentes com experiência ou conhecimento relevantes (47). Abaixo está representado em forma de esquema o presente nível de envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, em diversas áreas, distinguindo ainda o nível de conhecimento ou experiência requeridos para este envolvimento ser relevante e bem sucedido:



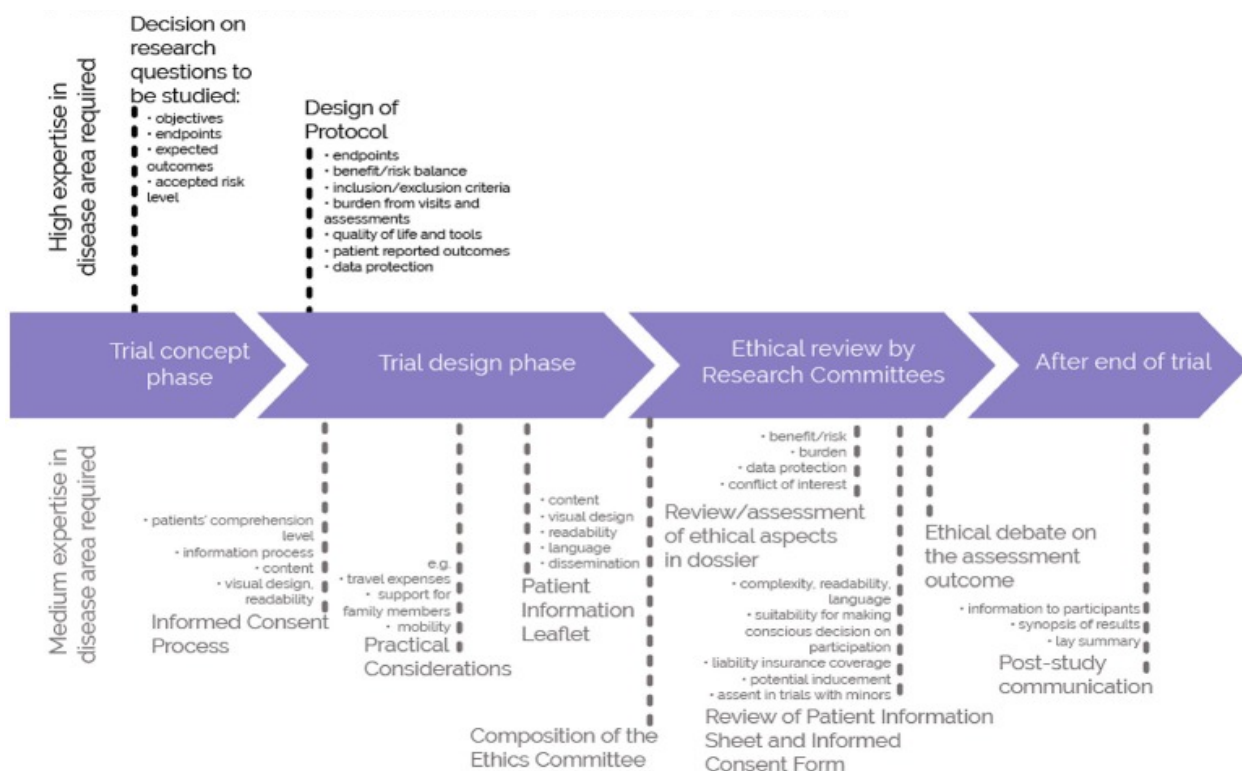
**Figura 4 - O envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de medicamentos (49)**

### **1.8.1.2 EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for patient involvement in ethical review of clinical trials**

Os aspetos éticos dos ensaios clínicos são frequentemente analisados por investigadores clínicos, agentes reguladores, comissões de ética e doentes, com o objetivo de analisar os mesmos de diferentes perspetivas que contribuam para uma análise mais completa (50). A participação dos doentes em comissões de ética é um aspeto vastamente debatido, pelo que o EUPATI publicou um documento de orientação com o objetivo de criar regras e modos de operação uniformes e mutuamente aceites pelas várias partes envolvidas (51).

Enquanto que o envolvimento dos doentes na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos tem vindo a ser amplamente aceite e valorizado, o seu envolvimento em comissões de ética para ensaios clínicos é um tópico bastante mais controverso (51). O principal objetivo das comissões de ética para com o público é salvaguardar os participantes nos ensaios clínicos, sendo que para o fazer têm de ser independentes, neutros, objetivos e competentes, tanto em aspetos científicos como éticos e metodológicos; a inclusão de um membro leigo tem aqui o propósito de reforçar esta neutralidade e também de alargar o âmbito do aconselhamento efetuado (51). No entanto, a inclusão da figura do doente nestas comissões de ética representa uma mudança de paradigma: este pode sobrestimar o benefício ou subestimar os riscos da participação no ensaio clínico em causa (51).

Abaixo, esquematizados, estão representados os pontos de revisão ética de ensaios clínicos em que os doentes poderão estar envolvidos e contribuir ativamente, distinguindo áreas que requerem um nível intermédio ou avançado de conhecimento para este envolvimento:



**Figura 5 - O envolvimento dos doentes na revisão ética de ensaios clínicos (51)**

### 1.8.1.3 EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for patient involvement in Regulatory Processes

O envolvimento dos doentes nos assuntos regulamentares do medicamento varia consideravelmente consoante os diferentes países e regiões da Europa. Até ao momento, a experiência com tentativas de maior envolvimento dos doentes nestes tem demonstrado um aumento na transparência e confiança entre as entidades reguladoras e a comunidade de doentes e consumidores, confirmando assim a importância da ação da EMA no apoio e estímulo desta relação (52).

Ao implementar um documento de orientação que tenha como objetivo um maior envolvimento dos doentes na regulamentação de medicamentos, dois dos princípios a ter em conta são o foco em áreas onde pode ser antecipado o alcance de um benefício mútuo, assim como a agilização das interações com os doentes (52). Estes alvos só poderão ser atingidos se se verificar uma próxima colaboração entre

autoridades reguladoras, ministérios da saúde nacionais e outros *stakeholders* relevantes com os doentes, profissionais de saúde e as várias organizações que os representem (49).

Entre os vários ganhos a alcançar com esta interação, verificam-se:

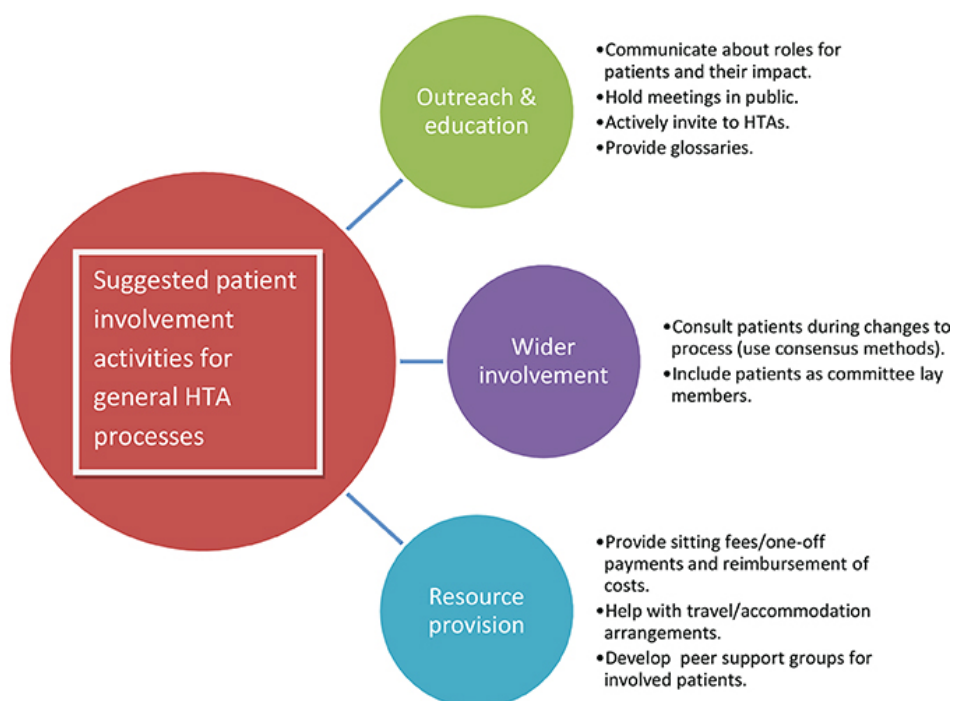
- O apoio ao agente regulador no acesso a experiências de “vida real” com as doenças e a sua gestão, assim como facilitar-lhe a obtenção de informação relacionada com o uso corrente de medicamentos, contribuindo assim para uma melhor perceção de qual o valor, para os doentes, da evidência científica fornecida durante o processo de avaliação benefício-risco;
- A certeza de que os doentes e as suas organizações representantes são ouvidos e tidos em conta no desenvolvimento de planos e políticas;
- A otimização de ferramentas de comunicação (tanto em conteúdo como em *delivery*) que facilitem e encorajem a disseminação de informação pelas associações a todos os doentes, com o objetivo de reforçar o seu papel no uso racional e seguro de medicamentos;
- A facilitação da participação de doentes nas avaliações benefício-risco e atividades relacionadas, de forma a capturar da melhor forma os valores e preferências dos doentes, assim como os seus hábitos de uso dos medicamentos e ambiente terapêutico, em todo o ciclo de desenvolvimento de medicamentos (52).

#### **1.8.1.4 EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development: Health Technology Assessment**

O principal objetivo da avaliação de tecnologias de saúde é dotar os decisores em saúde de informação essencial; trata-se de um processo sistemático que avalia o uso de tecnologias de saúde e que geralmente envolve uma revisão crítica da evidência relacionada com efetividade clínica da tecnologia de saúde em causa vs. *best standard of care*. Pode ainda incluir uma avaliação de custo-efetividade, assim como dos impactos sociais e éticos para o sistema de saúde em causa, podendo fornecer um aconselhamento se determinada tecnologia de saúde será adequada para adoção ou não, assim como quais os doentes que mais provavelmente dela beneficiarão (53).

Presentemente, tem sido verificado que a avaliação de tecnologias de saúde ainda se encontra muito focada na evidência quantitativa para determinar eficiência clínica e relação custo-efetividade, mas o interesse em compreender as necessidades, preferências e experiências dos doentes tem vindo a aumentar. Em alguns países e regiões da Europa verifica-se um envolvimento significativo dos doentes na avaliação de tecnologias de saúde, no entanto esse nível envolvimento é variável, uma vez que a legislação referente a esta avaliação não existe a nível europeu, apenas local (54).

Em baixo, de forma esquematizada, estão representadas as atividades sugeridas pelo EUPATI para envolvimento inicial dos doentes nos processos de avaliação de tecnologias de saúde:



**Figura 6 - Algumas atividades sugeridas pelo EUPATI para envolvimento dos doentes nos processos de avaliação de tecnologias de saúde (49)**



## 1.9 *Real-World Evidence* e Ensaio Clínicos

Muitas vezes o processo de desenvolvimento de investigação clínica tradicional não é capaz de introduzir e fazer face a questões chave dos doentes, médicos e sistemas de saúde quanto ao papel e uso apropriado de tratamentos novos. As questões mais típicas incluem a efetividade, tolerabilidade e heterogeneidade dos efeitos do tratamento, uma vez que os estudos de eficácia tradicionais apenas avaliam rigorosamente um único tratamento (55). A evidência proveniente de um contexto de uso real frequentemente difere daquela obtida por via dos ensaios clínicos, sendo que esta disparidade é alargada por fatores como a variabilidade da prática clínica, a presença de comorbilidades, a adesão à terapêutica ou o uso concomitante de outra medicação. Na avaliação de *outcomes* primários como a eficácia ou segurança, estes fatores podem constituir uma fonte de viés (55). Os ensaios clínicos são ainda limitados por custos elevados, envolvimento de muitos recursos e intervalos de tempo prolongados (56).

A EMA tem vindo a propor que a decisão regulamentar não se baseie exclusivamente nos resultados dos ensaios clínicos tradicionais, mas que igualmente inclua outras ferramentas de geração de evidência, como a recolha de dados de contexto real e estudos complementares aos ensaios clínicos convencionais e aos estudos observacionais (57). De acordo com esta abordagem, o novo medicamento deve ser sujeito a várias análises e avaliações de efetividade ao longo de todo o seu ciclo de vida (*life-span approach*), ao invés de apenas ser avaliado durante a fase de acesso ao mercado, o que permitirá uma reformulação e atualização do seu valor ao longo do tempo.

O aumento da acessibilidade a dados de saúde digitais, juntamente com os custos aumentados dos ensaios tradicionais, origina um interesse renovado no *real-world data* (RWD), de forma a aumentar a eficiência da investigação e criar pontes entre esta e a prática clínica. O RWD pode ser definido como um conjunto de dados relativo ao estado de saúde de um doente ou à *delivery* de cuidados de saúde rotineiramente obtidos a partir de uma grande variedade de fontes (56), ou ainda como um conjunto de dados, utilizado para a toma de decisões, que não podem ser recolhidos por via de ensaios clínicos randomizados convencionais (58).

O valor acrescentado pelo RWD é já largamente aceite pelos diferentes *stakeholders* da saúde como uma ferramenta importante ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, possuindo um vasto leque de potencial intervenção, como ilustrado na Figura 7 abaixo. No entanto, apesar do seu carácter promissor, a definição exata de RWD continua a ser um tópico debatido, assim como quais os tipos de fontes de dados consideradas como RWD, bem como quais os desenhos de estudo a ser utilizados para a obtenção de RWD (59).



**Figura 7 - Espectro de ação do uso de *real-world evidence* (56)**

Assim, a evidência proveniente do uso de medicamentos no contexto real pode auxiliar na extrapolação ou aumento dos dados obtidos em ensaios clínicos randomizados e no estabelecimento de uma imagem mais ampla do lugar da medicação na prática clínica diária (56). Ao suplementar e complementar os dados de eficácia e segurança obtidos numa população de doentes estritamente definida (e muitas vezes optimizada), no contexto de ensaio clínico, a *real-world evidence* (RWE) pode fornecer

aos diferentes *stakeholders* informação valiosa acerca da segurança e efetividade de determinado medicamento em populações grandes e heterogêneas. A RWE está a emergir como uma fonte de informação credível; no entanto, há ainda espaço para melhorias no que diz respeito às fontes de RWD, tentando perceber as suas complexidades e aplicando as ferramentas analíticas mais apropriadas para a extração de informação relevante. A RWE tem ainda o potencial de fornecer informação essencial de auxílio à toma de decisões regulamentares, assim como para o estabelecimento de novas indicações terapêuticas para medicamentos já existentes (60).

Assumindo-se como um desafio, o RWD pode ter um peso considerável enquanto apoio na avaliação de medicamentos, nomeadamente na vigilância dos medicamentos pós-comercialização e reavaliação de benefício-risco *ad-hoc*; na avaliação de tecnologias de saúde, em que a evidência proveniente dos dados recolhidos por rotina pode contribuir para uma reavaliação mais informada e eficiente, assim como auxiliar em novas decisões relacionadas com comparticipações e formulação de preços, e ainda ser o motor de mudanças em *guidelines* clínicas (61). As diversas fontes de RWD, como as bases de dados de saúde eletrónicas, os inquéritos a doentes e populações, ou os estudos *cohort*, apresentam individualmente limitações, particularidades, diferença na qualidade de dados, na cobertura ou tipo de informação contemplada (62).

As bases de dados de saúde eletrónicas são uma das principais fontes potenciais de RWD, tendo a capacidade de fornecer, por exemplo, informação relacionada com a exposição a fármacos (prescritos ou dispensados) ou qual a indicação terapêutica para a qual foram selecionados (63). Estas bases de dados são de particular utilidade no caso das doenças oncológicas, em que podem auxiliar na escolha de um medicamento comparador apropriado, conferindo aos resultados dos ensaios uma maior solidez, tendo ainda a capacidade de poder fornecer dados acerca do curso natural da doença (com ou sem intervenção médica) (62).

### **1.9.1 Case Study 1 – Extensão de indicação do Eculizumab**

O Eculizumab é um anticorpo monoclonal, registado na UE sob o nome comercial Soliris, como um medicamento órfão para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), uma doença que apresenta uma mediana de sobrevivência

dos doentes de 15 anos, após o diagnóstico, e que é caracterizada por múltiplas manifestações clínicas, nas quais se incluem comumente a anemia hemolítica, a trombose venosa e uma hematopoiese deficiente (64).

O programa de desenvolvimento clínico desenhado com o objetivo de investigar o uso de eculizumab como tratamento para doentes diagnosticados com HPN foi baseado num ensaio aleatorizado, cego e controlado por placebo (TRIUMPH) e um ensaio de suporte não comparativo (SHEPHERD). O desenho do estudo TRIUMPH originou uma restrição nas indicações terapêuticas do medicamento: “*A evidência clínica do benefício de eculizumab no tratamento de doentes com HPN é limitada a doentes com histórico de transfusões*” (65).

Em 2014 foi submetida pela empresa uma alteração tipo II com o objetivo de estender a indicação de doentes com histórico de transfusões para doentes com e sem histórico de transfusões, que foi aprovada pela EMA. Esta aprovação foi baseada num estudo observacional prospetivo, que tinha como principal objetivo recolher dados para a avaliação da segurança do uso de eculizumab e caracterizar a progressão da doença, assim como definir *outcomes* clínicos, morbilidades e mortalidade em doentes tratados com ou sem eculizumab, recorrendo a dados de um registo da doença. Um total de 1547 doentes foram incluídos no registo, e previamente à submissão da alteração foi discutido com o CHMP, via aconselhamento científico (*scientific advice*), o possível uso dos dados de doentes sem histórico de transfusões, do qual resultou um parecer positivo. As conclusões da EMA foram então as seguintes, contempladas no respetivo EPAR: “A eficácia de eculizumab é demonstrada em doentes com HPN, independentemente da presença de histórico de transfusões, que apresentem hemólise e sintomas clínicos relevantes”. Os dados apresentados suportaram então a seguinte alteração na indicação: “*Eculizumab é indicado em adultos e crianças para o tratamento de doentes com HPN. A evidência de benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise e sintomas clínicos indicativos de elevada intensidade da doença, independentemente da presença de histórico de transfusões.*” (66)

Este caso é um exemplo muito representativo de como o RWD pode ser usado para a extensão de indicações terapêuticas de medicamentos, em circunstâncias específicas. Nesta situação, não seria exequível um estudo prospetivo controlado e aleatorizado que incluísse um grupo não tratado, pelo que os dados do registo da HPN foram apropriados para suportar a proposta de extensão.

### 1.9.2 Case Study 2 – Reembolso condicional da Elosulfase Alfa

A Elosulfase alfa, comercializada sob o nome Vimizin, é um medicamento órfão indicado para o tratamento do Síndrome de Morquio A, aprovado em 2014 pela EMA. Este síndrome é uma doença metabólica hereditária e manifesta-se como uma displasia esquelética progressiva, envolvendo a coluna (67). O fenómeno causador é uma aberração genética que leva a uma deficiência na enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatase, para a qual a elosulfase alfa é um substituto recombinante, administrado por via intravenosa semanal, de forma crónica (68).

Este caso é exemplificativo de como o RWD pode ser necessário para a gestão do acesso ao mercado e cobertura de intervenções terapêuticas inovadoras e dispendiosas. No Reino Unido, o NHS (*National Health Service*) negociou com a empresa detentora do medicamento um acordo de taxa condicional a cinco anos, pioneira no Reino Unido. Este acordo inclui um esquema de acesso para os doentes e uma monitorização da efetividade de forma a confirmar os benefícios da Elosulfase alfa na prática clínica antes da toma de outras decisões de financiamento (69). Este acordo inclui:

- Um protocolo que define os critérios clínicos para iniciar e parar o tratamento com a elosulfase alfa;
- A garantia da empresa detentora do medicamento da colaboração com a MPS (*Society for Mucopolysaccharide Diseases*) e o NHS para efetuar a recolha de dados anónimos de doentes e apoiar o registo da MPS (*MARS registry*), que por sua vez tem como principais objetivos:
  - Caraterizar e descrever a população com a doença, incluindo a heterogeneidade, progressão e história natural da doença;
  - Avaliação da segurança e efetividade a longo termo da elosulfase alfa;
  - O apoio à comunidade médica ligada à doença, com o desenvolvimento de recomendações para a monitorização dos doentes de forma a otimizar os cuidados.

Os dados destes registos irão ser posteriormente utilizados pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) para a execução de uma revisão da

efetividade, cinco anos após a publicação do acordo de acesso ao medicamento (69). A natureza condicional deste financiamento foi justificada pelo NHS com o facto de que o medicamento pode ter a capacidade de melhorar certos aspetos específicos da qualidade de vida dos doentes, mas que no entanto estes benefícios não ofereciam garantias a longo prazo. Estas reservas prendem-se ainda com o elevado custo do medicamento, estimado em aproximadamente 400 mil libras por ano, por doente (70).

Este caso demonstra uma outra possibilidade para o uso do RWD no futuro, de forma a fornecer demonstração periódica de efetividade em prática clínica, com o objetivo de manter o financiamento adequado e sustentável pelos pagadores em medicamentos inovadores e dispendiosos, quando se verifica uma necessidade elevada dos mesmos, permitindo ainda que a efetividade na população alvo seja confirmada regularmente.

## 2 Comentários finais

Os medicamentos inovadores constituem um dos maiores desafios contemporâneos, maioritariamente devido ao seu carácter complexo (desafios clínicos), de custo elevado (desafios económicos) e constantemente mutável. O avanço rápido das tecnologias e da investigação tem-se revelado extremamente frutífero na obtenção de novas terapêuticas, levando a uma necessidade de repensar o sistema de avaliação e financiamento destes medicamentos, por forma a dar resposta a estes novos desafios, face à complexidade e altos custos associados a este tipo de produtos.

O preço de lançamento médio de medicamentos inovadores tem vindo a aumentar, em grande parte devido à sua complexidade molecular crescente, alterando os padrões de tratamento e diminuindo cada vez mais o tamanho da população alvo de cada produto, devido à sua especificidade.

A EMA tem-se esforçado assim por desenhar novos caminhos para a avaliação e aprovação destas terapêuticas, criando ferramentas e mecanismos que visam auxiliar os requerentes no processo de pré e pós-aprovação, tentando minimizar ao máximo o tempo de avaliação, com o objetivo de promover o acesso dos doentes a estes novos medicamentos o mais celeremente possível, sem comprometer a qualidade e a exigência da avaliação e dos produtos, particularmente em medicamentos que se revelem inovações significativas ou que deem resposta a doenças com um carácter mais grave ou fatal, sem resposta terapêutica adequada até à data.

A investigação e desenvolvimento destes novos medicamentos tem-se revelado também uma questão merecedora de atenção, sendo que é de elevada importância a obtenção de mecanismos de distinção e recompensa de inovação clínica significativa e formas de avaliar também os benefícios e o impacto orçamental destes novos medicamentos nos sistemas de saúde.

O envolvimento dos doentes no desenvolvimento de novos medicamentos tem também assumido uma relevância crescente, sendo que tem em consideração as suas opiniões, reservas e preocupações, tentando incorporar as suas necessidades, uma vez que são os destinatários das terapêuticas desenvolvidas. O *input* dos doentes, principalmente através das associações de doentes, pode aumentar a futura adesão à

terapêutica ou encorajar o reporte de reações adversas, assim como fomentar o fortalecimento das bases de dados de registos de doentes.

O RWD cria também inúmeras oportunidades, acrescentando evidência nas diferentes fases do ciclo do medicamento, desde a fase de investigação e desenvolvimento dos produtos, até à confirmação do efeito de um medicamento na prática clínica diária. Apesar de ser uma área vasta com muitas aplicações possíveis, também é caracterizada por inúmeros desafios metodológicos, nomeadamente na forma como é efetuado o acesso aos dados, a diversidade de informação ou a privacidade.

Pode ser assim concluído que, face a um mundo cada vez mais pressionado com a falta, e nem sempre correta alocação, de recursos, que processos e métodos transparentes de entrada e decisão de financiamento de novos medicamentos nos sistemas têm de ser desenvolvidos; isto envolverá um melhor planeamento em todas as fases do ciclo de vida do medicamento, com o objetivo final de otimizar ao máximo a sua indicação e utilização.



## Referências Bibliográficas

1. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025. Strategic reflection. 2025;(September).
2. European Medicines Agency. The European regulatory system for medicines - A consistent approach to medicines regulation across the European Union. 2016;1–6.
3. Enzmann H. New trends and challenges in the European regulation of innovative medicines. Regul Toxicol Pharmacol. 2016 Oct;80:314–20.
4. Blake K. Regulatory approval routes in the European System for Medicinal Products. 2014;(May).
5. Kohler M. Regulatory pathways in the European Union. MAbs. 2011;3(3):241–2.
6. Netzer T. European Union centralised procedure for marketing authorisation of oncology drugs: an in-depth review of its efficiency. Eur J Cancer. 2006 Mar;42(4):446–55.
7. European Medicines Agency. Applying for EU marketing authorisation for medicinal products for human use. 2015;1–6.
8. European Parliament. Regulation (EC) 726/2004. 2013;138(726):1–70.
9. Nicotera G, Sferrazza G, Serafino A, Pierimarchi P. The Iterative Development of Medicines Through the European Medicine Agency's Adaptive Pathway Approach. Front Med. 2019;6:148.
10. Rejon-Parrilla JC, Jonsson P, Bouvy JC. Key enablers and barriers to implementing adaptive pathways in the European setting. Br J Clin Pharmacol. 2019 Jul;85(7):1427–33.
11. Leyens L, Brand A. Early Patient Access to Medicines: Health Technology Assessment Bodies Need to Catch Up with New Marketing Authorization Methods. Public Health Genomics. 2016;19(3):187–91.
12. Adams CP, Brantner VV. Spending on new drug development<sup>1</sup>. Health Econ [Internet]. 2010;19(2):130–41. Available from: <https://doi.org/10.1002/hec.1454>

13. Pani L. Sustainable Innovation: Medicines and the Challenges for the Future of our National Health Service [Internet]. Edra; 2016. Available from: <https://books.google.pt/books?id=aA6pDAAAQBAJ>
14. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
15. European Medicines Agency. Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies [Internet]. 2017. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>
16. European Medicines Agency, US Food and Drug Administration. General Principles EMA-FDA Parallel Scientific Advice (Human Medicinal Products). 2017;
17. European Medicines Agency. PRIME – Priority Medicines. 2018;
18. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019 Jun;13:205–32.
19. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation.
20. European Medicines Agency. Exceptional circumstances (glossary). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/exceptional-circumstances>
21. European Medicines Agency. Evoltra (clofarabine) [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evoltra>
22. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. Marketing Authorisations under Exceptional Circumstances for Oncology Drugs - An analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs. 2013.
23. European Medicines Agency. Evoltra: EPAR – Scientific Discussion. 2007.
24. European Medicines Agency. Evoltra: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2012.
25. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the

- practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. 2016;
26. International Society of Drug Bulletins (ISDB). Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. 2001;
  27. Morgan S, Lopert R, Greyson D. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Med*. 2008;
  28. Barton J, Emanuel E. The patents-based pharmaceutical development process: rationale, problems, and potential reforms. *JAMA*. 2005;
  29. Wardell WM, DiRaddo J. The measurement of pharmaceutical innovation. *J Clin Pharmacol*. 1980;
  30. Wardell WM, DiRaddo J, Weintraub M. The measurement of therapeutic value. *J Clin Pharmacol*. 1980;
  31. World Health Organization. Pharmacovigilance. 2017.
  32. European Commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. 2008.
  33. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017 Oct;40(10):855–69.
  34. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). 2017.
  35. Laporte J-R. Fifty years of pharmacovigilance - Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Jun;25(6):725–32.
  36. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module V: risk management systems (Rev 2). 2017.
  37. European Medicines Agency. Risk-management plans. 2017.
  38. European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring. 2017.
  39. History – the IMI story so far [Internet]. [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://www.imi.europa.eu/about-imi/history-imi-story-so-far>

40. European Parliament. Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia (Versão Consolidada). 2016;47–200.
41. European Parliament. Regulamento (CE) N.º 73/2008. 2008;
42. Pavone V, Goven J. Bioeconomies: Life, Technology, and Capital in the 21st Century. Springer; 2017. 350 p.
43. IMI funding model [Internet]. Available from: <https://www.imi.europa.eu/about-imi/imi-funding-model>
44. Innovative Medicines Initiative. Carrying the torch for Medical Innovation.
45. Hoos A, Anderson J, Boutin M, Dewulf L, Geissler J, Johnston G, et al. Partnering With Patients in the Development and Lifecycle of Medicines: A Call for Action. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(6).
46. PARADIGM - Patients Active in Research and Dialogues for an Improved Generation of Medicines. PARADIGM - Our approach [Internet]. Available from: <https://imi-paradigm.eu/our-approach/>
47. Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A, May M. EUPATI Guidance for Patient Involvement in Medicines Research and Development (R&D); Guidance for Pharmaceutical Industry-Led Medicines R&D. *Front Med*. 2018 Oct 9;5.
48. Geissler J, Ryll B, di Priolo SL, Uhlenhopp M. Improving Patient Involvement in Medicines Research and Development: A Practical Roadmap. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Sep;51(5):612–9.
49. EUPATI. Guidance for Patient Involvement in in Industry-Led Medicines R&D. 2016.
50. EU Regulation Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. (2014) No. 536/2014 [Internet]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2014\\_536/reg\\_2014\\_536\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf)
51. Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Ethical Review of Clinical Trials. *Front Med*.

- 2018;5:251.
52. Haerry D, Landgraf C, Warner K, Hunter A, Klingmann I, May M, et al. EUPATI and Patients in Medicines Research and Development: Guidance for Patient Involvement in Regulatory Processes. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:230.
  53. EUPATI. Health Technology Assessment: Key Definitions [Internet]. [cited 2019 Jul 27]. Available from: [https://www.eupati.eu/health-technology-assessment/health-technology-assessment-key-definitions/#What\\_is\\_Health\\_Technology\\_Assessment\\_HTA](https://www.eupati.eu/health-technology-assessment/health-technology-assessment-key-definitions/#What_is_Health_Technology_Assessment_HTA)
  54. Facey K, Boivin A, Gracia J, Hansen HP, Lo Scalzo A, Mossman J, et al. Patients' perspectives in health technology assessment: a route to robust evidence and fair deliberation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Jul;26(3):334–40.
  55. Galson S, Simon G. Real-World Evidence to Guide the Approval and Use of New Treatments. In: *Real-World Evidence Generation and Evaluation of Therapeutics: Proceedings of a Workshop*. 2017.
  56. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. *JAMA* [Internet]. 2018 Sep 4;320(9):867–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10136>
  57. Auddy G. Real World Evidence & Adaptive Pathways - Are we now beginning to see the future of the Pharmaceutical Industry? 2015.
  58. Rothman KJ. Real World Data. *Value Heal*. 2017;10(5).
  59. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Heal* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Aug 11];20(7):858–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301517301717?via%3Dihub>
  60. Katkade VB, Sanders KN, Zou KH. Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2018 Jul 2 [cited 2019 Aug 11];Volume 11:295–304. Available from: <https://www.dovepress.com/real->

world-data-an-opportunity-to-supplement-existing-evidence-for-the-peer-reviewed-article-JMDH

61. OECD. Using Routinely Collected Data to Inform Pharmaceutical Policies - Analytical Report for OECD and EU Countries. 2019.
62. Skovlund E, Leufkens HGM, Smyth JF. The use of real-world data in cancer drug development. *Eur J Cancer*. 2018;
63. Pacurariu A, Plueschke K, McGettigan P. Electronic healthcare databases in Europe: descriptive analysis of characteristics and potential for use in medicines regulation. *BMJ Open*. 2018;
64. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015 Sep;95(3):190–8.
65. Wegener E. Real World Evidence - Impact on Regulatory Decision Making. Bonn University; 2018.
66. European Medicines Agency. Eculizumab - Extension of indication variation assessment report [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0066-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0066-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
67. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):339–55.
68. European Medicines Agency. Vimizin - Resumo das Características do Medicamento.
69. National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access Agreement - Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa. 2015.
70. McKee S. Final NICE OK for Biomarin’s Vimizim. *PharmaTimes* online. 2015;